

## University of Groningen

### Chromosoominprenting

Beukeboom, Leo

*Published in:*  
Natuur en Techniek

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
1992

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Beukeboom, L. (1992). Chromosoominprenting: Ouders maken indruk. *Natuur en Techniek*, 60(4), 272-281.

#### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

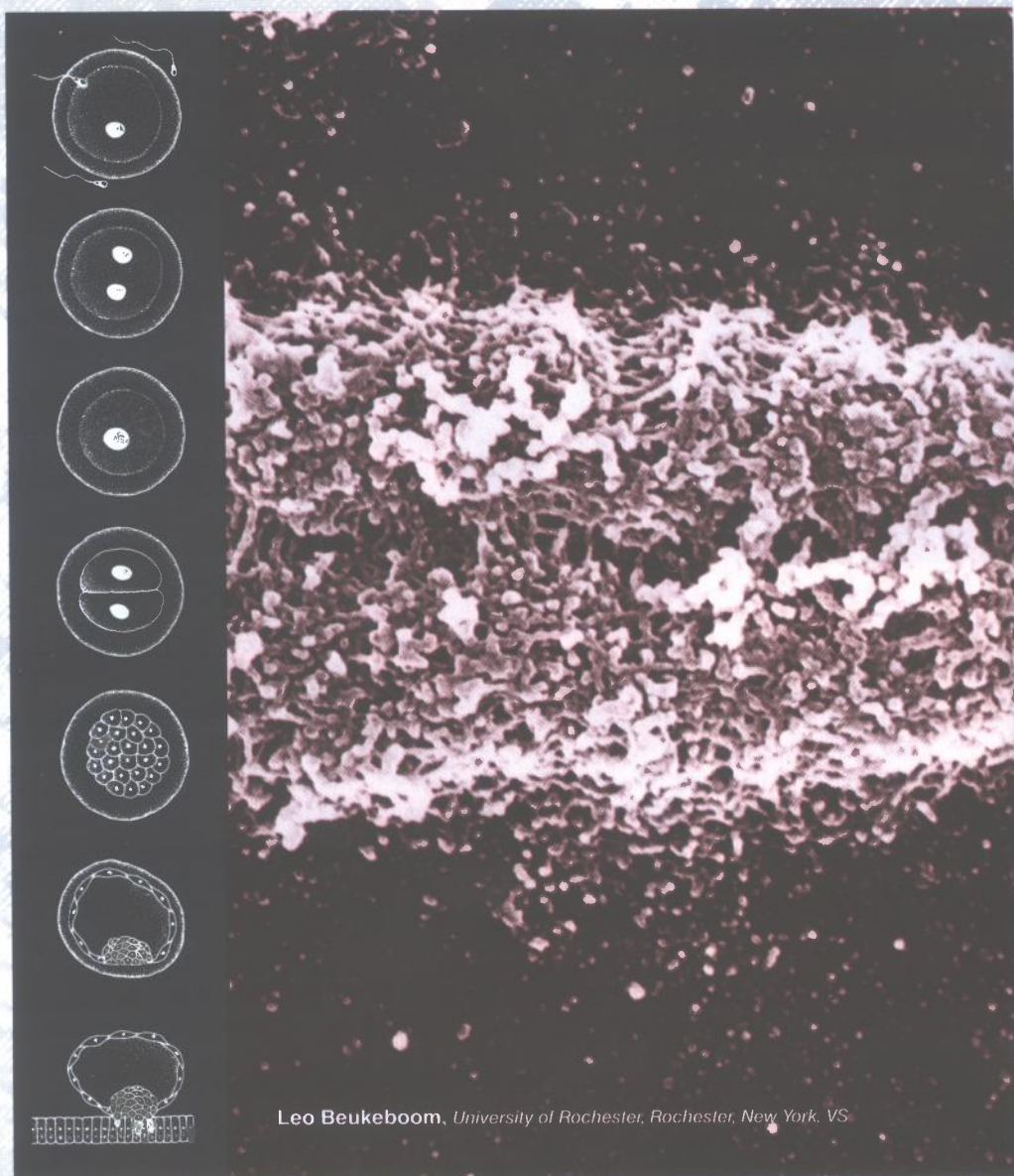
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

#### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

Oude



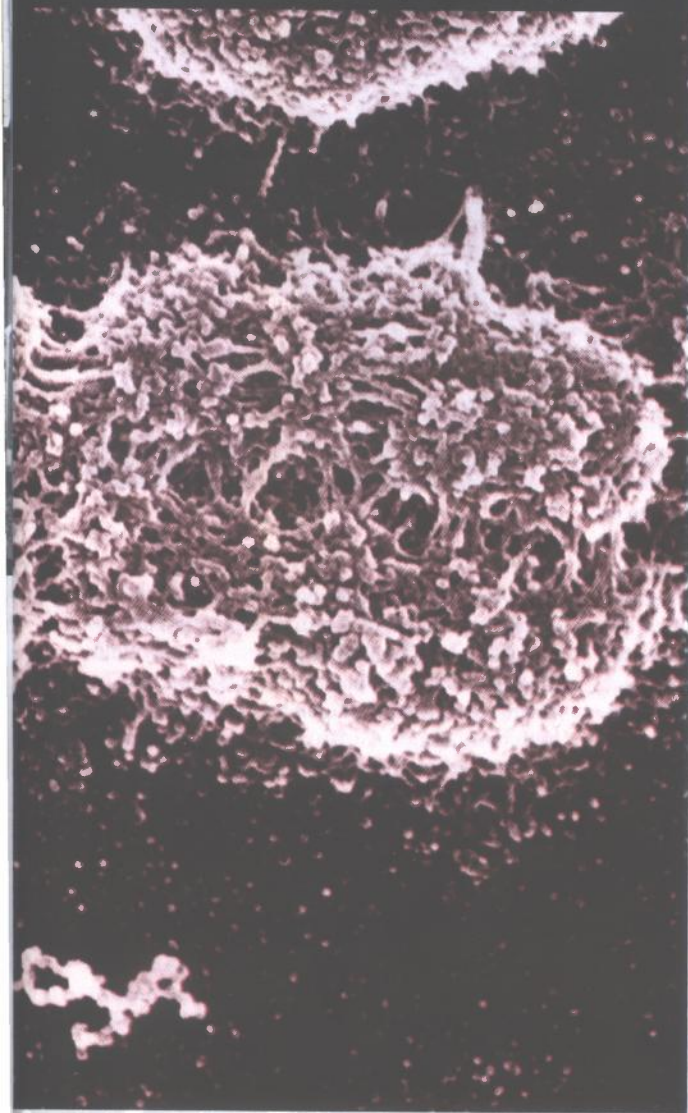
Leo Beukeboom, *University of Rochester, Rochester, New York, VS*

# CHROMOSOOM

Bij de bevruchting gaan erfelijke eigenschappen van vader en moeder samen. De eigenschappen bevinden zich op de chromosomen, die in paren voorkomen; eentje komt steeds van de moeder, de ander van de vader. Volgens de klassieke erfelijkheid is er voor het nieuwe individu geen verschil in herkomst, maar steeds meer genetici twijfelen daaraan.



## Ouders maken indruk



Het blijkt soms heel belangrijk te zijn of je een gen van je vader of van je moeder hebt gekregen. Een muize-embryo bijvoorbeeld dat in een experiment beide chromosomensets van één ouder kreeg, ontwikkelt zich niet goed. Kennelijk laten de ouders op een of andere manier een indruk na op de chromosomen in de geslachtscellen die ze produceren, hoewel dat in strijd is met de klassieke erfelijkheidswetten van Mendel. Dat chromosoom-inprenting de laatste tijd veel belangstelling trekt is niet zo verwonderlijk: het verschijnsel heeft waarschijnlijk invloed op het ontstaan van kanker en genetische ziekten. Zo is onlangs een inprentings-effect ontdekt bij de ziekte van Huntington. Hoe geldig zijn de wetten van Mendel?

# MINPRENTING

Toen Gregor Mendel in het midden van de vorige eeuw zijn klassiek geworden kruisingsexperimenten met erwtplanten deed, ontdekte hij dat het voor een erfelijke eigenschap niet uitmaakt of die uit vader of moeder voortkomt. Uit deze ontdekking ontstond later een van de grondregels van de genetica: een gen heeft eenzelfde effect, onafhankelijk van welke ouder het afkomstig is.

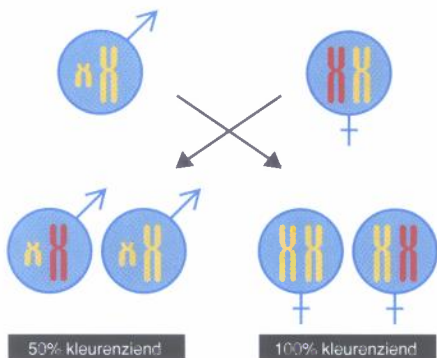
Elk gen komt in elke lichaamscel tweemaal voor. Een van beide is afkomstig van de moeder, het andere van de vader. Meestal zijn de leden van zo'n genenpaar dan ook niet precies hetzelfde. Gewoonlijk werken beide genen samen, maar het kan ook zo zijn dat het ene gen *dominant* is over het andere, *recessieve* gen. In dat geval voert de cel altijd de instructies van het dominante gen uit. Recessieve genen komen alleen tot uitdrukking als beide genen recessief zijn; er is dan immers geen dominant.

Sinds Mendel is gebleken dat niet alle genen via beide ouders overerven. Dit betreft allereerst genen die op de geslachtschromosomen liggen. Bij zoogdieren hebben vrouwtjes twee X-chromosomen in al hun cellen en mannetjes één X- en één Y-chromosoom. Het Y-chromosoom bevat veel minder genen dan het X-chromosoom. Hierdoor komen bij mannetjes alle X-chromosoomgebonden genen, die dus afkomstig zijn van hun moeder, tot uitdrukking. Bij vrouwtjes is dat niet altijd het geval, bijvoorbeeld als zij een dominant gen op het andere X-chromosoom hebben. Voorbeelden van recessieve, X-gebonden genen zijn die voor kleurenblindheid en hemofilie bij de mens. Mannen dragen hun X-chromosoom altijd over aan hun dochters en hun Y-chromosoom aan hun zo-



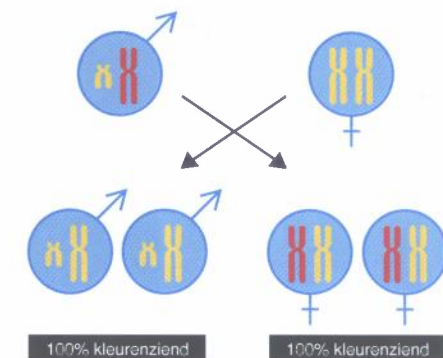
1

nen, terwijl vrouwen hun X-chromosomen overdragen aan zowel hun dochters als hun zonen (afb. 1). Daarom krijgt een kleurenblinde man geen kleurenblinde nakomelingen, als zijn vrouw tenminste het gen voor kleurenblindheid niet draagt. Al zijn dochters zullen echter drager van het gen zijn en hebben daardoor telkens vijftig procent kans op het krijgen van een kleurenblinde zoon. Hier is dus sprake van ongelijke overerving van een gen via mannen en vrouwen.



2a

274



b

1. Chromosomen spelen een belangrijke rol bij de koppeling van genen. Een computerprogramma kan de routineonderzoek van chromosomen afwijken.

2. Het gen voor kleurenblindheid ligt op het X-chromosoom. Een man die het gen draagt, kan het overdragen aan zijn dochters. Een vrouw die het gen draagt, kan het overdragen aan haar zonen en dochters.

3. De opbouw van de buidel is afhankelijk van de diervrouw. De moeder van de buidel kan actueel zijn van de X-chromosomen en de buidel.

Een tv-programma betrouwt in andere landen de mitose van de cel. Het is mogelijk via de cel te zien ze in de macellen hebben. Het bladkleur lijken alle dat ze v meekrijgt die zich r sexratiov mige ins

Weinig s

De bovenstaande bevestiging van de symposium waarbij de neder en n dat nako moeder c



1. Chromosoomafwijkingen spelen bij nogal wat erfelijke ziekten een rol. De koppeling van microscoop en computer is een belangrijke stap voorwaarts in het routineonderzoek naar zulke afwijkingen.

2. Het gen voor kleurenblindheid (rood; donker voor kleurenblinden) ligt op het X-chromosoom. Vrouwen die het gen dragen (a), hebben 50% kans op kleurenblinde zonen; hun dochters hebben 50% kans op dragerschap. Als een man het gen draagt (b) is hij kleurenblind, maar geen van zijn nakomelingen is kleurenblind. Wel zijn al zijn dochters draagster.

3. De opossum behoort tot de buideldieren. Bij de dochters van een buideldiervrouw blijven alleen de moederlijke X-chromosomen actief. Die moeten dus herkenbaar verschillen van de vaderlijke X-chromosomen, die worden geïnactiveerd.



3

Een tweede uitzondering op gelijke overerving betreft de genen die zich buiten de celkern in andere organellen bevinden, bijvoorbeeld in de mitochondriën. Deze erven onafhankelijk van de chromosomen in de kern over; gewoonlijk via de moeder en niet via de vader, aangezien ze in eicellen wel voorkomen maar in spermacellen niet. Ook bladgroenkorrels in planten hebben hun eigen genen, die onder meer de bladkleur mee bepalen. Bij bepaalde planten lijken alle nakomelingen op hun moeder, doordat ze van hun vader geen bladgroenkorrels meekrijgen. Een speciale categorie van genen die zich niet aan de wetten van Mendel houden, *sexratioverstoorders*, wordt gevonden bij sommige insecten (zie Intermezzo).

### Weinig succes

De bovengenoemde uitzonderingen op Mendels bevindingen zijn reeds lang bekend. Onlangs vond in Engeland een internationaal symposium plaats over een nieuw fenomeen waarbij de regel van gelijke overerving van vader en moeder wordt overschreden. Het blijkt dat nakomelingen die bepaalde genen van de moeder ontvangen, kunnen verschillen van in-

dividuen die dezelfde genen van de vader ontvangen. Deze genen verschillen als gevolg van het proces dat bekendstaat als *chromosoominprenting*. Inprenting kan in theorie elk gen in een cel beïnvloeden.

Chromosoominprenting is geen volledig nieuw fenomeen. Het was al eerder geconstateerd bij de uitschakeling van het vaderlijke X-chromosoom bij buideldieren. Zoals gezegd hebben mannetjeszoogdieren één en vrouwtjes twee X-chromosomen in hun lichaamcellen. Bij vrouwtjes wordt een van beide X-chromosomen uitgeschakeld. Dit gebeurt door het DNA in een zeer compacte vorm op te slaan. In vrouwelijke cellen is dat zichtbaar als het zogenaamde *lichaampje van Barr*.

In gewone zoogdieren bepaalt het toeval welk X-chromosoom dit lot ondergaat. Dat wil zeggen dat bij gemiddeld de helft van de cellen het X-chromosoom van vaderlijke oorsprong wordt geïnactiveerd en bij de andere helft het moederlijke. Bij de buideldieren (Marsupialia) is dit echter altijd het vaderlijke X-chromosoom, dat dus als zodanig herkenbaar moet zijn. Dit betekent dat het oorspronkelijke vaderlijke X-chromosoom op een of andere manier verschilt van het oorspronkelijk moederlijk

ke X-chromosoom. Met andere woorden, deze X-chromosomen hebben een verschillende *inprenting* meegekregen van hun ouders.

Chromosoominprenting trekt pas sinds kort serieus de aandacht van biologen. Onderzoekers in verscheidene laboratoria proberen nu het mechanisme en de moleculaire basis van de chromosoominprenting te ontrafelen. Tot nu toe hebben ze daar niet zoveel succes in gehad. Wel hebben ze een paar fascinerende ontdekkingen gedaan, waardoor we nu meer weten van verscheidene genetische ziekten en bepaald de soorten kanker.

### Vader en moeder

De huidige interesse in chromosoominprenting komt vooral voort uit kerntransplantatie-experimenten met muizen. In die proeven vervingen onderzoekers de chromosomen van een bevruchte muize-eicel door die van een andere. Direct na bevruchting van een eicel zijn de zaadcel- en eicelkern nog korte tijd als afzonderlijke kernen aanwezig en herkenbaar als afkomstig van moeder of vader. Met een uiterst dunne, holle naald konden de onderzoekers een van beide kernen (of beide) verwijderen en vervangen door de kern van een zaadcel of onbevruchte eicel (afb. 4)

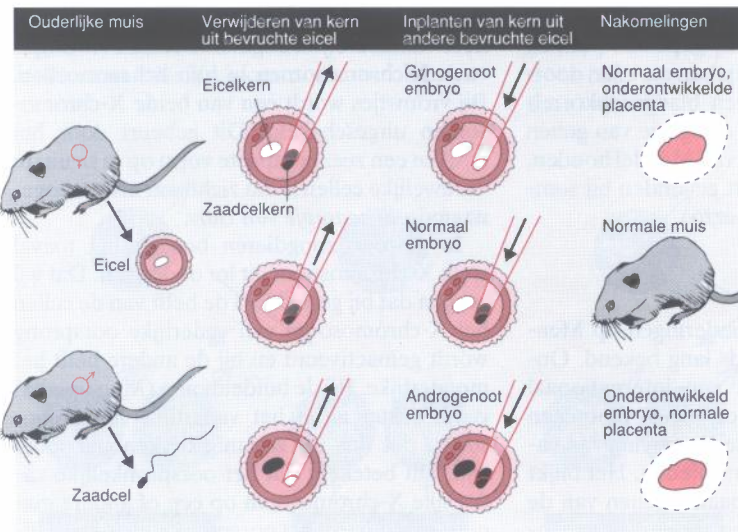
De zo gemanipuleerde embryo's ontwikkelden zich normaal zolang daarin één groep chro-

## Sexratioverstoorders

Bijen, wespen en mieren (insektenorde Hymenoptera) hebben *haplodiploïde* geslachtsbepaling (afb. I-1). Vrouwjes zijn diploïd (hun lichaamscellen hebben twee exemplaren van ieder chromosoom) en ontwikkelen zich uit bevruchte eieren. Mannetjes zijn haploïd (hebben één complete groep chromosomen per lichaamscel) en komen voort uit onbevruchte eieren. Moederwespen hebben invloed op het proces van bevruchting, door al dan niet een spermacel toe te laten tot een eicel op het moment van eierleggen. Daartoe beschikken ze over een speciaal orgaan, de *spermatheca*. Dat is een blaasje waarin vrouwjes het sperma opslaan dat ze tijdens een paring hebben ontvangen (afb. I-4).

In verscheidene Hymenoptera zijn *sexratioverstoorders* (*distorters*) gevonden. Dit zijn overerfbare elementen die niet tot het standaardgenoom van een soort behoren en niet volgens de wetten van Mendel overerven. Ze verstoren de verhouding van mannetjes en vrouwjes in de nakomelingschap.

Bij de parasitaire wesp *Nasonia vitripennis* (afb. I-3) is een drietal van deze elementen gevonden. De twee tot drie millimeter grote wesp legt haar eitjes in poppen van vliegen. Een van de *sexratioverstoorders* is een bacterie, genaamd 'sonkiller' (SK), die alleen via de moeder overerft en, zoals de naam al aangeeft, onbevruchte eieren doodt. Er komen daardoor dus geen mannetjes ter wereld. Bij andere vrouwjes wordt het *maternale sexratio-element* (MSR) gevonden. Dit is waarschijnlijk een micro-organisme dat

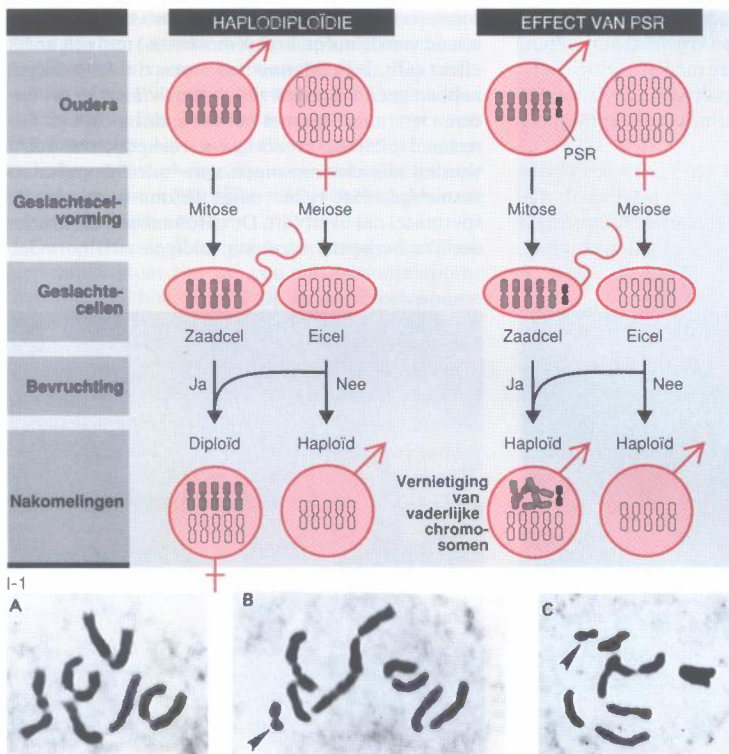


4. Met behulp van een uiterst dunne, holle naald kunnen kernen worden getransplanteerd van het ene naar het andere embryo. Alleen embryo's met één groep chromosomen van elke ouder ontwikkelen zich normaal tot volwassen muizen. Gynogenoten (beide kernen van moeder) hebben een normaal embryo, maar een onderontwikkelde placenta, bij androgenoten (beide kernen van vader) is dat andersom. Dit betekent dat via de vader overervende genen nodig zijn voor de placentale ontwikkeling en via de moeder overervende genen voor embryonale ontwikkeling. Er is sprake van een ouderspecifieke chromosoominprenting aangezien van beide ouders hetzelfde assortiment genen overerft.



mosome  
vader af  
enkele t  
met beid  
noten)  
Soms o  
dan me  
meeste  
gen ver  
hadden,  
ta vrijwe  
en onde  
deerden  
tie voor  
moeder  
centa vi  
moeder  
placenta  
embryo





I-1 en I-2. Vrouwjes van *Nasonia vitripennis* zijn diploïd (hebben twee kopieën van ieder chromosoom) doordat ze zich ontwikkelen uit bevruchte eieren. De haploïde mannetjes (één kopie van ieder chromosoom) komen voort uit onbevruchte eieren. Het paternale sexratio-element, PSR, is een extra chromosoom dat alleen via mannetjes wordt doorgegeven. Na bevruchting van een eicel door een PSR dragende spermacele, worden alle vaderlijke chromosomen vernietigd. Daardoor worden alle nakomelingen van vrouwjes die met een PSR dragend mannetje paarden, haploïd; mannetjes dus. I-2a toont het de vijf chromosomen van een normale haploïde cel. De cellen op afbeelding I-2b en c dragen het PSR-chromosoom (pijl).

mosomen (kern) van de moeder en één van de vader afkomstig was. Daarentegen stierven na enkele tientallen delingen de meeste embryo's met beide kernen van de moeder (de *gynogenoten*) of van de vader (de *androgenoten*). Soms ontwikkelden ze zich wel verder, maar dan met afwijkingen. Interessant was dat de meeste gynogenoten relatief weinig afwijkingen vertoonden, maar vrijwel geen placenta hadden, terwijl bij de androgenoten de placenta vrijwel normaal was, maar de embryo's klein en onderontwikkeld. De onderzoekers concludeerden dat bij normale embryo's de informatie voor de embryonale ontwikkeling via de moeder en die voor de ontwikkeling van de placenta via de vader overerft. Dit betekent dat de moeder de genen voor de ontwikkeling van de placenta uitschakelt en de vader die voor de embryonale ontwikkeling inactieveert. Er is hier

sprake van een *ouderspecifieke* chromosoom-inprenting, aangezien van beide ouders immers hetzelfde assortiment genen overerft.

Andere experimenten door andere onderzoekers leverden gelijklopende conclusies op. Bij die proeven waren niet hele groepen chromosomen van één ouder afkomstig, maar slechts een bepaald chromosoom of deel van een chromosoom. Muizen die bijvoorbeeld beide chromosomen 11 van hun vader erfd, werden extreem groot, terwijl muizen met beide exemplaren van dat chromosoom van hun moeder abnormaal klein bleven. Al deze muizen waren normaal vruchtbaar en kregen normale nakomelingen. De chromosoominprenting beïnvloedde dus alleen de eerste generatie nakomelingen en bleef niet bestaan tot in de tweede generatie. De conclusie die we hieruit kunnen trekken, is dat de inprenting geen per-

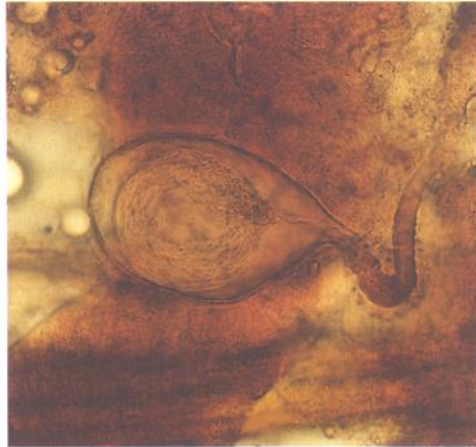
alleen via het cytoplasma van een ei overerft. Vrouw-  
tjes die MSR dragen bevruchten vrijwel al hun eieren.  
MSR moet dus op een of andere manier invloed heb-  
ben op de sluitspier van de spermatheca. Zowel SK  
als MSR veroorzaken een overmaat aan vrouwelijke  
nakomelingen.

Een derde element erft ook via slechts één ouder  
over, maar in tegenstelling tot SK en MSR via de vader.  
Dit is het buitengewoon interessante *paternale*  
*sexratio-element* (PSR). PSR is een extra chromo-

soom (ook wel B-chromosoom genoemd ter onder-  
scheid van de normale chromosomen) met een uniek  
effect (afb. I-2). Mannetjeswespen die PSR dragen  
hebben geen vijf, maar zes chromosomen en produ-  
ceren spermacellen met het extra chromosoom. Di-  
rect nadat PSR-spermacellen een ei hebben bevrucht  
worden alle chromosomen van vaderlijke afkomst  
vernietigd. PSR is het enige chromosoom van de  
spermacel dat overblijft. De chromosomen van moe-  
derlijke herkomst vermenigvuldigen zich normaal.



I-3



I-4

PSR veran-  
tot vrouwt-  
PSR-drage  
manier bli-  
voorkome  
PSR-mann  
melingen.  
tot mannet  
mannetjes

De ople-  
hier sprak  
ting. Imme  
van de vac  
den de mo  
Hierop is n  
nog niet di  
staand in p  
actief de r  
bijvoorbee  
derzoek is  
te ontrafel

I-3 en I-4.  
wesp *Naso*  
legt haar ei  
van vliegen  
kan steeds  
ze een do



5. Boukje lijdt aan het syn-  
droom van Prader-Willi,  
een aandoening waarbij  
chromosoominprenting  
een rol speelt. Ze is negen  
jaar oud en kan sinds kort  
haar eigen naam schrijven.  
Door haar ziekte wordt ze  
gemakkelijk veel te zwaar,  
daarom mag ze vooral niet  
teveel eten.

6. Het lukt Joeri niet om zijn  
bewegingen goed te coördi-  
neren, doordat hij de  
ziekte van Angelman heeft.  
Met hulp van zijn moeder  
kan hij echter staan. Door  
zijn ziekte ligt Joeri's  
geestelijke ontwikkeling  
flink achter op die van de  
meeste van zijn leeftijdge-  
noten.

manente  
weegbren  
wordt uit-  
muis.

### Erfelijke

Inprentin  
bepaalde  
inprentin,  
syndroom  
festeert z  
terblijven  
zwaarlijvi  
den en vo  
somen 15

Chrom  
bij de ziel  
uit zich



## INTERMEZZO

PSR verandert dus diploïde eieren, die zich normaal tot vrouwtjes ontwikkelen, in haploïde eieren, die PSR-dragende mannetjes voortbrengen. Op deze manier blijft PSR altijd uitsluitend bij mannetjes voorkomen. Een vrouwtjeswesp die met een PSR-mannetje paart, krijgt alleen mannelijke nakomelingen. Al haar bevruchte eieren ontwikkelen zich tot mannetjes met PSR en alle onbevruchte eieren tot mannetjes zonder PSR.

De oplettende lezer zal hebben opgemerkt dat hier sprake moet zijn van een chromosoominprenting. Immers, hoe 'weet' PSR welke chromosomen van de vader afkomstig zijn, oftewel, waarom worden de moederlijke chromosomen met rust gelaten? Hierop is nog geen antwoord gevonden. Voorts is het nog niet duidelijk of PSR gebruikmaakt van een bestaand inprentingsproces bij deze wesp, of dat PSR actief de mannelijke chromosomen inprent tijdens bijvoorbeeld de vorming van het sperma. Huidig onderzoek is er op gericht de precieze werking van PSR te ontrafelen.

I-3 en I-4. De parasitaire wesp *Nasonia vitripennis* legt haar eieren in poppen van vliegen. Een vrouwtje kan steeds zelf bepalen of ze een dochter of zoon

krijgt door al dan niet een spermacel toe te laten tot het ei. Hiervoor bezit zij een speciaal blaasje (I-4) om sperma in op te slaan: de spermatheca.



6

manente verandering van een chromosoom te weegbrengt, maar op een of andere manier wordt uitgewist tijdens de ontwikkeling van de muis.

### Erfelijke ziekten

Inprenting speelt een rol bij het ontstaan van bepaalde genetische ziekten. Zo is onlangs een inprentingseffect ontdekt bij mensen met het syndroom van Prader-Willi. Deze ziekte manifesteert zich in de kinderjaren en leidt tot achterblijvende mentale ontwikkeling, extreme zwaarlijvigheid, vertraagde groei en kleine handen en voeten. Patiënten blijken beide chromosomen 15 van hun moeder te hebben geërfd.

Chromosoominprenting speelt ook een rol bij de ziekte van Angelman. Deze aandoening uit zich in achterblijvende lichamelijke en

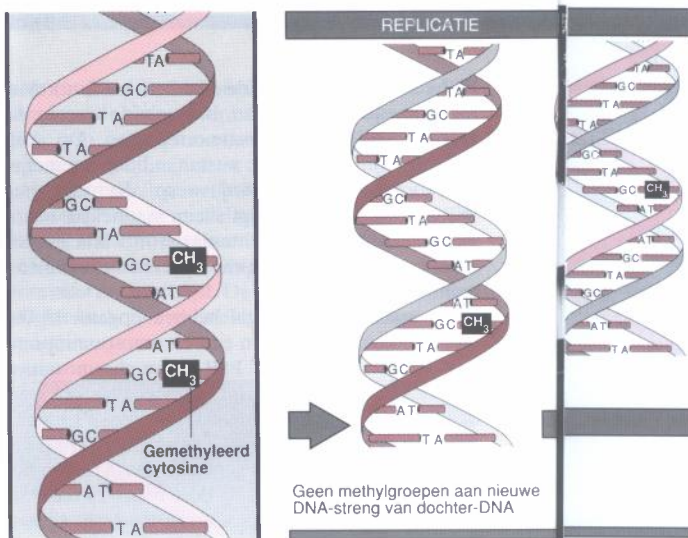
geestelijke ontwikkeling. De ziekte staat ook bekend als het 'blijje-poppen'-syndroom vanwege de ongecoördineerde arm- en beenbewegingen van de patiënten en hun karakteristieke gelaatstrekken. Patiënten met de ziekte van Angelman missen vaak een deel van chromosoom 15 dat ze via de moeder hebben geërfd. Dus alleen chromosoom 15 van de vader is in zijn geheel aanwezig, maar is niet voldoende voor normale ontwikkeling.

De gruwelijke ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening die zich meestal pas bij volwassenen manifesteert. De ziekte veroorzaakt de afbraak van zenuwcellen in de hersenen en leidt tot dementie en vervolgens de dood. Zij wordt veroorzaakt door een dominant gen (HD) op chromosoom 4. Dit betekent dat iedereen die het HD-gen van zijn vader of moeder erft, de ziekte krijgt.

Soms uit de ziekte van Huntington zich al bij kinderen. Dan is vrijwel zonder uitzondering de vader drager van het gen. Dit wijst erop dat het HD-gen na overerving via de vader vroeger tot uitdrukking komt dan na overerving via de moeder. Genetici vermoeden nu dat genen op het X-chromosoom de expressie van het HD-gen onderdrukken. Als deze genen een mutatie ondergaan, wordt hun onderdrukkend effect op het HD-gen kleiner. Omdat mannen slechts één X-chromosoom hebben, heeft een onderdrukkend gen met een mutatie een groter effect dan bij vrouwen, die twee X-chromosomen hebben. Mannen zullen het HD-gen hierdoor vaker in minder onderdrukte vorm overerven dan vrouwen. Dit proces zou iedere generatie opnieuw plaatsvinden, omdat de imprinting immers wordt uitgewist tijdens de ontwikkeling van embryo tot volwassene. De ziekte zal zich daardoor altijd sneller manifesteren bij individuen die het HD-gen van de vader hebben geërfd.

Chromosoominprinting lijkt behalve bij bovengenoemde erfelijke ziekten ook een rol te spelen bij het ontstaan van bepaalde soorten kanker. Carmen Sapienza in San Diego is één van de onderzoekers die het effect van chromosoominprinting op het ontstaan van kanker onderzoekt. Het menselijk chromosoom 11 bevat een gen, *Rd* genaamd, dat deel uitmaakt van een groep tumor-onderdrukkende genen, ook wel anti-oncogenen genoemd. Zonder het *Rd*-genprodukt ontwikkelt een spiercel zich tot een kankercel, wat uiteindelijk resulteert in een *rhabdomyosarcoma*-tumor. Aangezien een cel twee exemplaren heeft van het *Rd*-gen, moeten beide zijn uitgeschakeld voordat er een kankercel ontstaat.

Men heeft altijd gedacht dat dit gebeurde door opeenvolgende mutaties van beide genen. Sapienza en zijn collega's suggereren echter dat de inactivatie van het eerste anti-oncogen plaatsvindt door chromosoominprinting (afb. 8). Bij patiënten met bepaalde embryonale tumoren bleek altijd het vaderlijke *Rd*-genprodukt afwezig te zijn. Daardoor zouden sommige mensen al vanaf hun geboorte maar één actief anti-oncogen hebben en dus een verhoogde kans op kanker. Als tweede stap zou dan op het andere chromosoom een klassieke mutatie plaatsvinden, bijvoorbeeld een puntmutatie (verandering van één basenpaar in het DNA) of een deletie (verlies van een stukje DNA).



7

### Afgedaan als variatie

Bij de zoektocht naar het mechanisme en de moleculaire basis van chromosoominprinting krijgt *DNA-methylering* op dit moment de meeste aandacht. DNA-methylering (afb. 7) is het proces waarbij bepaalde basen (meestal cytosine, soms ook adenosine) in het DNA worden voorzien van een methylgroep ( $-\text{CH}_3$ ). De meeste cellen bezitten hiervoor methylerings-enzymen. Diverse experimenten hebben inmiddels aangetoond dat genen in verschillende mate zijn gemethyleerd, afhankelijk van de ouder waarvan ze afkomstig zijn. Desondanks is er tot dusverre niemand in geslaagd om de precieze rol van DNA-methylering bij chromosoominprinting vast te stellen. Sommigen beschouwen DNA-methylering als het eigenlijke chromosoominprintingsproces, terwijl anderen beweren dat het slechts een gevolg daarvan is en geen oorzaak.

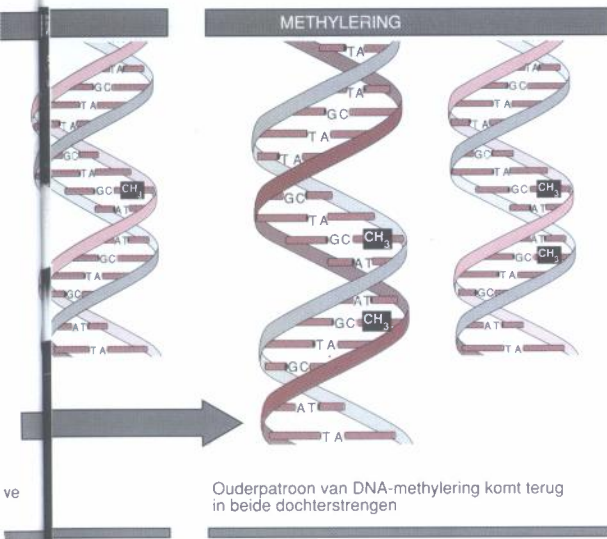
Hoe kan dit meningsverschil worden opgelost? Hiervoor moeten onderzoekers het verband tussen de expressie van genen en hun vaderlijke of moederlijke methyleringsvorm nader onder de loep nemen. Het zou interessant zijn om te zien of ingeprente genen anders tot uitdrukking komen wanneer zij zijn ontdaan van hun methylgroepen. Gaan vaderlijk ingeprente genen, die eerst zijn gedemethyleerd en waarop vervolgens een methylering is aange-

bracht 2  
voor  
geprent  
Het is  
om de e  
vragen e  
middels  
gemethy  
sie kom  
wel actie  
voorbee  
thylering  
van geno  
slechts  
plaatsvin  
bekend.

### Literatuur

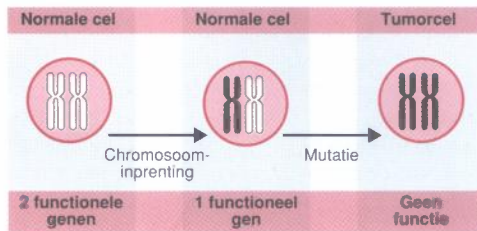
Monk M, S  
lopment  
Limited  
Sapienza C  
can 199  
Solter D. I  
and pa  
1988; 2  
Werren JF  
na. The





7. Overerving van het DNA-methylatiepatroon van de ouderlijke genen. De mate van methylatie, die afhankelijk is van de herkomst van de genen (van vader of moeder), verzorgt volgens sommigen de chromosoominprenting.

8. De ontwikkeling van een normale spiercel in een tumorcel verloopt in twee stappen. Iedere cel heeft twee kopieën van het tumoronderdrukkende Rb-gen. Inprenting schakelt soms het eerste Rb-gen uit. Dit is altijd van vaderlijke afkomst. Pas wanneer een mutatie of deletie het tweede gen inactieveert ontstaat een tumorcel.



8

bracht zoals die op een moederlijk gen zou voorkomen, zich gedragen als moederlijk ingeprente genen?

Het is technisch nog niet mogelijk gebleken om de experimenten uit te voeren die op deze vragen een antwoord kunnen geven. Wel is inmiddels bekend dat bepaalde genen sterk zijn gemethyleerd in cellen waar ze niet tot expressie komen en ongemethyleerd in cellen waar ze wel actief zijn. Daar staat tegenover dat er vele voorbeelden bij zoogdieren zijn, waarbij methylering geen effect heeft op de eiwitproductie van genen. Het zou kunnen dat de regulatie van slechts bepaalde genen door methylering plaatsvindt, maar daarover is nog onvoldoende bekend. De rol van DNA-methylering bij chro-

mosoominprenting blijft voorlopig even boeiend als omstreden.

Hoe algemeen is chromosoominprenting? Beïnvloedt het slechts een handjevol bijzondere genen of zijn de meeste genen in te prenten? Sommige biologen zeggen dat als de meeste genen een afhankelijkheid van ouderlijke herkomst zouden vertonen, genetici dat al lang zouden hebben ontdekt. Anderen beweren dat kleine verschillen in de expressie van moederlijk en vaderlijk overervende genen systematisch zijn genegeerd en stevast werden afgedaan als variatie op Mendelse overerving. Mede dankzij onderzoek naar chromosoominprenting zal de toekomst uitwijzen hoe geldig Mendels wetten werkelijk zijn.

#### Literatuur

- Monk M, Surani A. Genomic imprinting. Cambridge: Development 1990 Supplement. The Company of Biologists Limited, 1990, pp. 1-155  
 Sapienza C. Parental imprinting of genes. Scientific American 1990; 263: 52-60.  
 Solter D. Differential imprinting and expression of maternal and paternal genomes. Annual Reviews of Genetics 1988; 22: 127-146.  
 Werren JH. The paternal-sex-ratio chromosome of *Nasio-na*. The American Naturalist 1991; 137: 392-402.

#### Bronvermelding illustraties

- MSI Europe, Tilburg; pag. 272-273  
 London pictures service: 1  
 Bruce Coleman Ltd, Uxbridge, UK: 3  
 U Nur, uit: Science, vol 240, 22-4-'88, p. 512, © 1988 by the AAAS: 1-2  
 Frits Gerritsen, fotograaf, Amsterdam: 5 en 6. Met dank aan de ouders van Boukje en de moeder van Joeri.  
 De overige afbeeldingen zijn afkomstig van de auteur.